

UNIVERSITE DE GENEVE
Département de médecine
Clinique médicale thérapeutique

FACULTE DE MEDECINE
Professeur Bernard COURVOISIER
Docteur Michel ROBERT, P.-D.

VARIATIONS DE L’AFFINITE
DE L’HEMOGLOBINE POUR L’OXYGENE
CHEZ LE SUJET NORMAL
SOUMIS A UN REGIME HYPOCALORIQUE

THESE

présentée à la Faculté de médecine de l’Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur en médecine

par

Bernard FILLIEZ

de

BAGNES (Valais)

Thèse No 3488

GENEVE
Editions Médecine et Hygiène
1976

UNIVERSITE DE GENEVE
Département de médecine
Clinique médicale thérapeutique

FACULTE DE MEDECINE
Professeur Bernard COURVOISIER
Docteur Michel ROBERT, P.-D.

**VARIATIONS DE L’AFFINITE
DE L’HEMOGLOBINE POUR L’OXYGENE
CHEZ LE SUJET NORMAL
SOUMIS A UN REGIME HYPOCALORIQUE**

THESE

présentée à la Faculté de médecine de l’Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur en médecine

par

Bernard FILLIEZ

de

BAGNES (Valais)

Thèse No 3488

GENEVE
Editions Médecine et Hygiène
1976

La Faculté de médecine, sur le préavis du professeur Bernard Courvoisier et du docteur Michel Robert, privat-docent, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 9 février 1976

Le doyen :
William Geisendorf

Thèse No 3488



Nous désirons exprimer notre gratitude au professeur B. Courvoisier qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Nous remercions vivement le docteur M. Robert, privat-docent, qui nous a inspiré le sujet de ce travail et qui a bien voulu en accepter la direction.

Nous exprimons également notre reconnaissance au docteur E. Renella pour les conseils qu'il nous a prodigués et à Mademoiselle H. Meier, laborantine, qui a effectué la plupart des travaux de laboratoire.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545901_0063

INTRODUCTION

Les travaux de Benesch-Benesch (10-11), puis Chanutin et Curnish (14) ont montré qu'une augmentation du 2-3 diphosphoglycérate (2-3 DPG) diminue l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène, c'est-à-dire dévie la courbe de dissociation de l'hémoglobine vers la droite. Par ce mécanisme, la libération d'oxygène au niveau des tissus est augmentée. Cette propriété du 2-3 DPG a conduit plusieurs groupes de chercheurs à étudier les variations de ce métabolite dans de nombreuses situations cliniques et expérimentales concernées par le transport de l'oxygène ; ainsi, des variations de concentration du 2-3 DPG, ont été mesurées lors de modifications de la quantité et de la qualité de l'hémoglobine constatées dans l'anémie et diverses formes d'hémoglobinopathies (20-40-41), lors de diminution de la PO₂ artérielle constatée dans l'insuffisance respiratoire chronique (12-19-31-41), en cas d'inhalation de gaz pauvres en oxygène (18) ou de séjour en altitude (12-22-31-35) et enfin dans l'insuffisance cardiaque et le choc cardiogène. L'insuffisance cardiaque, par la réduction du débit sanguin qu'elle peut entraîner, conduit à une limitation de l'apport d'oxygène aux tissus. Il semble dès lors évident que l'hypoxie qui en résulte doit faire intervenir un ou plusieurs mécanismes d'adaptation (15-25-43). Cependant, l'augmentation du taux sanguin de 2-3 DPG constatée chez les malades avec infarctus du myocarde,

compliqué ou non, ne peut pas être corrélée de façon significative à une baisse du débit cardiaque (1-21-24-37).

Des variations du taux sanguin de 2-3 DPG ainsi que de l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène ont été constatées également lors de la grossesse (34), lors de traitements hormonaux (androgènes) (27), lors d'abaissement du phosphore inorganique (alimentation parentérale au long cours) (23). L'énumération de ces conditions laisse supposer que le taux sanguin de 2-3 DPG et par conséquent le transport de l'oxygène peut être modifié par voie métabolique ou humorale, en présence d'un transporteur hémoglobiné normal et d'une pression partielle d'oxygène normale.

Il nous a paru intéressant d'étudier les variations du taux sanguin de 2-3 DPG dans les conditions métaboliques créées par un régime hypocalorique et hypoprotéiné. Ces conditions sont pratiquement celles appliquées, du moins dans les premiers jours d'hospitalisation, aux malades admis dans une unité de soins intensifs à la suite d'un infarctus du myocarde par exemple. Le but de ce travail est d'étudier les variations du 2-3 DPG, chez le sujet normal, soumis pendant six jours à un régime hypocalorique et hypoprotéiné.

MATERIEL ET METHODE

Douze sujets, en bonne santé apparente, (neuf femmes et trois hommes âgés de vingt à trente ans), sont soumis à un régime hypocalorique (400 calories) et hypo-protéiné (6 grammes de protéines) pendant six jours. Ces sujets choisis parmi le personnel hospitalier, conservent leur activité habituelle pendant la période de diète.

Les prélèvements de sang veineux sont effectués le matin à jeûn, deux fois dans des conditions basales, c'est-à-dire avant le jeûne puis respectivement au début du troisième, du quatrième et du sixième jour de jeûne partiel. Les valeurs de PH, de pression partielle d'oxygène (PO₂) et de pression partielle de gaz carbonique (PCO₂) ont été mesurées au moyen d'un analyseur de gaz du sang et de PH modèle IL 213/227. Les mesures de saturation en oxygène (SO₂) ont été effectuées par un Co-oxymeter modèle IL 182. Le dosage du 2-3 diphosphoglycerate (2-3 DPG) a été effectué selon la méthode enzymatique de Rose-Liebowitz (35) modifiée par A. Ericson et C.H. de Verdier (17). Les enzymes proviennent de la maison Boehringer & Soehne Mannheim, à l'exception du phosphoglycolic acid trimonocyclohexil amine salt de la firme Sigma Chemical Company Saint-Louis (USA). Le dosage du 3 phosphoglycerate (3PG) a été effectué selon la méthode enzymatique de P. Cartier et J.P. Leroux (13). Les enzymes et co-facteurs proviennent également de la maison Boehringer & Soehne Mannheim.

Simultanément aux mesures de l'équilibre acide-base veineux, du 2-3 DPG, du 3 PG, de la PO₂ et de la SO₂, nous avons pratiqué les contrôles suivants : hémoglobine en gramme par 100/ml, hématocrite en %, glycémie en mg/10 ml, protéines totales en g/l, CO₂ total en mmol/l et phosphore inorganique en mg/l. Les mesures de la relation PO₂/SO₂ in vivo ont été effectuées chez presque tous les sujets.

RESULTATS

Les 12 sujets soumis au régime hypocalorique et hypo-protéiné ont perdu en 6 jours de 2 à 4 kg de poids corporel. La tolérance clinique pendant la durée de la diète a été bonne. Il n'a pas été noté de tendances lipothymiques, ni d'asthénie importante chez aucun de nos sujets.

Les différentes variables mesurées avant et pendant la période de jeûne partiel sont reportées sur le tableau 1. Ces valeurs représentent une moyenne des résultats obtenus chez les 12 sujets. L'étude de ces chiffres nous permet de dégager les faits suivants :

1. Le 2-3 DPG augmente de façon significative au début du 3ème et du 4ème jour de jeûne partiel ($p < 0,05$). Au sixième jour, la valeur moyenne n'est pas statistiquement différente de celle du départ. La valeur moyenne la plus élevée est obtenue au troisième jour de régime.
2. Le 3 PG varie dans le même sens que le 2-3 DPG : augmentation maximale au troisième jour de diète ($p < 0,01$), augmentation moins importante au quatrième jour de régime ($p < 0,05$), pratiquement retour à la valeur de départ au sixième jour de régime.
Les figures 1 et 2 représentent les variations respectivement du 2-3 DPG et du 3 PG au cours de ce jeûne partiel de six jours.
3. Au troisième, quatrième et sixième jour de jeûne partiel, le taux des protéines sériques est significativement augmenté par rapport à celui du départ.
4. La glycémie ne s'abaisse de façon significative qu'au sixième jour de régime ($p = 0,02$).
5. Le PH, la PCO₂, le CO₂ total, le phosphore inorganique, l'hématocrite et l'hémoglobine ne varient pas de façon significative pendant cette période de six jours de jeûne partiel.

Nous avons reporté sur les figures 3, 4, 5 et 6 les valeurs de

pression partielle d'oxygène et de saturation veineuse (PO_2 , SO_2) mesurées in vivo, c'est-à-dire sans calcul de standardisation. Ces figures représentent la relation PO_2 - SO_2 veineuse in vivo, mesurée avant la période de jeûne (fig. 3) et respectivement au 3ème, 4ème et 6ème jour de jeûne (fig. 4, 5 et 6). La courbe en trait plein dessinée sur ces figures est une courbe de dissociation de l'hémoglobine, standardisée à $PH = 7,40$, $PCO_2 = 40$ mm Hg, 2-3 DPG = 5,0 mmoles par litre de globules rouges, $HbCo = 1\%$ et température = 37° , établie chez le normal (4 - 31). La relation PO_2/SO_2 veineuse mesurée in vivo définit aussi bien que la $P50$ (pression partielle d'oxygène en mm Hg nécessaire pour saturer l'hémoglobine à 50%), l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène (31 - pp. 131-132).

Sur les figures 3, 4 et 6, les points exprimant la relation PO_2 - SO_2 veineuse mesurée in vivo se situent de part et d'autre de la courbe de dissociation standardisée établie chez le normal. En revanche, au 4ème jour de jeûne (fig. 5) les points exprimant la relation PO_2 - SO_2 veineuse, se situent pratiquement tous à droite de cette courbe de dissociation standardisée du sujet normal. Une déviation vers la droite de la relation PO_2/SO_2 mesurée in vivo signifie donc une diminution de l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène. .

	avant le régime			troisième jour de régime			quatrième jour de régime			sixième jour de régime		
	V.M.	± D.S.		V.M.	± D.S.	p	V.M.	± D.S.	p	V.M.	± D.S.	p
2-3 DPG mmole/L	5,01	0,37		5,55	0,85	*	5,40	0,55	*	5,42	0,55	-
3 PG mmole/L	72,4	7,5		79,2	11,0	***	78,4	12,2	*	73,2	16,1	-
Protéines totales g/L	69,5	4,2		72,1	3,6	**	73,8	4,4	***	72,1	4,0	*
Glycémie mg/100 ml	80,4	13,8		76,2	17,9	-	75,3	5,2	-	68,2	15,4	**
PH	7,34	0,02		7,35	0,02	-	7,35	0,03	-	7,35	0,03	-
PCO2 mm Hg	46,6	5,2		45,4	4,5	-	47,8	4,5	-	45,0	4,5	-
CO2 total mEq/L	25,6	3,1		25,9	2,9	-	25,3	3,8	-	26,0	2,1	-
Phosphore inorganique mg/L	35,5	3,0		35,8	8,8	-	36,7	9,0	-	35,8	7,0	-
Hématocrite %	41,0	2,5		41,4	2,9	-	41,1	3,1	-	40,8	3,7	-
Hémoglobine g/100 ml	14,1	0,8		14,1	0,9	-	14,0	0,9	-	14,0	0,9	-

Tableau 1

Valeurs moyennes (V.M.), déviation standard (D.S.), et limite de signification de la distribution de Student (p) de différentes variables mesurées sur le sang veineux cubital chez 12 sujets en bonne santé, soumis pendant 6 jours à un régime hypocalorique et hypoprotéiné. Les prises de sang sont effectuées avant le régime et respectivement au 3ème, 4ème et 6ème jour de jeûne partiel.

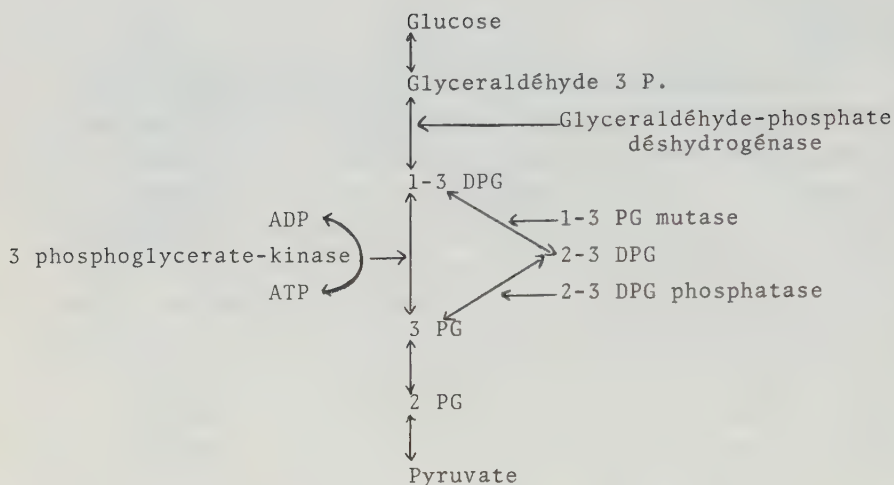
- = $p > 0,05$; * = $p < 0,05$; ** = $p < 0,025$; *** = $p < 0,001$

DISCUSSION

Des individus sains, soumis à un régime hypocalorique (400 calories) et hypoprotéiné (6 grammes de protéines) pendant six jours, augmentent de façon statistiquement significative leur taux sanguin de 2-3 DPG au 3ème et 4ème jour de ce régime. Au cours de cette période de jeûne, nous n'avons pas constaté de modification statistiquement significative de la valeur du PH veineux, du CO₂ total, de la PCO₂ veineuse, ni du phosphore inorganique, paramètres dont les variations sont connues pour entraîner une modification du taux sanguin de 2-3 DPG (7 - 8 - 19 - 23). La glycémie ne s'abaisse de façon significative qu'au 6ème jour de régime alors que les valeurs du taux sanguin de 2-3 DPG sont redevenues voisines des valeurs de départ. Cette chute de la glycémie ne permet donc pas d'expliquer une variation de 2-3 DPG.

Au 3ème, 4ème et 6ème jour de cette période de jeûne, nous avons noté une augmentation significative de la valeur des protéines sériques, qui ne peut pas être attribuée à une contraction du volume circulant puisque les autres paramètres tels que hématoците, hémoglobine, phosphore inorganique, CO₂ total ne sont pas modifiés. Nous pensons que cette augmentation est à mettre en relation avec un certain degré de catabolisme protidique endogène toujours présent au début d'une période de jeûne. Les travaux de Apfelbaum et collaborateurs (2) et de Weisswange et collaborateurs (42) montrent en effet que des sujets sains soumis à un régime hypocalorique, même si celui-ci est composé uniquement de protéines, ont un bilan azoté négatif pendant les cinq premiers jours de jeûne tout au moins.

Simultanément aux variations du taux sanguins de 2-3 DPG et des protéines sériques, nous observons une augmentation, statistiquement significative, du taux sanguin de 3 PG au 3ème et 4ème jour de jeûne, comme nous le montre la figure 2. Pour tenter de donner une explication de ce fait, reportons nous au cycle de la glycolyse intraérythrocytaire décrit par Rapoport et Luebering (28 - 29).



Nous constatons, selon ce schéma, que le 3 PG est l'aboutissant et de la voie principale de la glycolyse intraérythrocytaire $1-3 \text{ DPG} \longrightarrow 3 \text{ PG}$ et de la voie shunt $1-3 \text{ DPG} \longrightarrow 2-3 \text{ DPG} \longrightarrow 3 \text{ PG}$. Il paraît logique d'admettre qu'une augmentation du 3 PG puisse freiner la voie principale et augmenter le passage par la voie shunt du 2-3 DPG. Rapoport et Luebering (29) ont en effet démontré que l'enzyme 2-3 DPG phosphatase a la particularité d'être stimulée par une augmentation de la concentration de phosphates inorganiques qui inhibe habituellement les autres phosphatases telle que la 3 phosphoglycerate-kinase de la voie principale. Or le passage $1-3 \text{ DPG} \longrightarrow 3 \text{ PG}$ produit un phosphate inorganique qui freine cette réaction mais stimule la 2-3 DPG phosphatase, de sorte qu'une quantité plus importante de 2-3 DPG sera transformée en 3 PG ou vice-versa suivant la concentration du 3 PG. Le "débit" par la voie shunt du 2-3 DPG serait donc augmenté et il serait diminué sur la voie principale. Nous ne connaissons pas de travaux cliniques étudiant la concentration du 2-3 DPG lors d'hyperphosphatémie mais Lichtmann (23) a montré, chez un malade présentant une hypophosphatémie secondaire à une alimentation parentérale au long cours, une baisse du taux sanguin de 2-3 DPG. La valeur normale

de 2-3 DPG est rétablie par la correction de la phosphatémie. Cette constatation semble confirmer le mécanisme énoncé ci-dessus.

Notre étude suggère qu'un régime hypocalorique et hypoprotéiné produit une augmentation du 2-3 DPG et du 3 PG. L'hypothèse que nous proposons est la suivante : dans le jeûne, lorsque les glucides alimentaires deviennent insuffisants, la néoglucogénèse fournit du sucre à l'organisme. " Cette néoglucogénèse se fait à partir des acides aminés glucoformateurs, du lactate et du glycerol et sa voie principale est essentiellement l'inverse de la voie glycolytique à quelques exceptions près " (Harold A. Harper : précis de biochimie). Le catabolisme endogène que l'on constate chez nos sujets et qui se manifeste par une augmentation de la valeur des protéines sériques témoigne de l'importance de la néoglucogénèse à partir des acides aminés glucoformateurs. Cette néoglucogénèse est probablement responsable de l'augmentation du 2-3 DPG via l'augmentation du 3 PG.

Nous constatons après trois jours de jeûne, comme le montre la figure 5, une déviation vers la droite de la courbe de dissociation de l'hémoglobine exprimée par la relation PO_2/SO_2 mesurée in vivo sur du sang cubital. Les dix sujets sains, chez lesquels cette relation a été mesurée, n'ont pas été soumis au régime hypocalorique et hypoprotéiné aux mêmes dates. Ainsi, cette déviation vers la droite, ne peut pas être attribuée à des erreurs d'étalonnage des appareils. Par ailleurs, il n'a pas été noté au cours de cette période de jeûne, une baisse du PH, une augmentation de la PCO_2 ou une augmentation de la température, toutes conditions susceptibles de modifier l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène. Il nous paraît possible d'attribuer la déviation vers la droite de la courbe de dissociation de l'hémoglobine mesurée in vivo à la fin du 3ème jour de jeûne, à l'augmentation de 2-3 DPG.

Les malades admis dans une unité de soins intensifs pour infarctus du myocarde, sont alimentés, dans les premiers jours

qui suivent l'infarctus essentiellement par des perfusions de sérum glucosé et quelques jus de fruits. Ils sont donc soumis aux mêmes perturbations métaboliques que nos sujets sains soumis au régime hypocalorique et hypoprotéiné. Or, de nombreux auteurs (1 - 21 - 24 - 37) ont montré, chez ces malades, une augmentation du 2-3 DPG, une augmentation de la P50, une baisse du débit cardiaque, ceci du moins dans les premiers jours d'hospitalisation. L'augmentation du 2-3 DPG et de la valeur de P50 ne peut pas être corrélée de façon significative à la baisse du débit cardiaque. Nous pensons que cette augmentation du taux sanguin de 2-3 DPG peut être attribuée, en partie du moins, à des perturbations métaboliques secondaires à une alimentation hypocalorique et hypoprotéinée. Cette augmentation du 2-3 DPG est vraisemblablement elle-même responsable de la déviation vers la droite de la courbe de dissociation de l'hémoglobine mesurée par l'augmentation de la P50.

RESUME

Les variations de l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène et du taux sanguin de 2-3 DPG ont été mesurées chez 12 sujets sains soumis à un régime hypocalorique et hypoprotéiné. Au 3ème et 4ème jour de jeûne, le taux sanguin de 2-3 DPG est significativement augmenté. Cette augmentation du 2-3 DPG entraîne une déviation vers la droite de la courbe de dissociation de l'hémoglobine. Les variations de 2-3 DPG constatées dans ce travail, ne sont pas liées à des modifications de PH, de pression partielle de gaz carbonique (PCO₂) ni du taux sanguin de phosphore inorganique.

SUMMARY

12 healthy subjects were put on a low calory and low protein diet. Under these conditions the affinity of hemoglobin for oxygen and the blood 2-3 DPG level were measured. There is significant elevation of 2-3 DPG in blood after 3 to 4 days of hypocaloric intake. This increase in 2-3 DPG is responsible for a shift to the right of the hemoglobin dissociation curve. These variations of the 2-3 DPG blood levels do not correlate with changes in pH, pCO₂ or phosphate blood level.

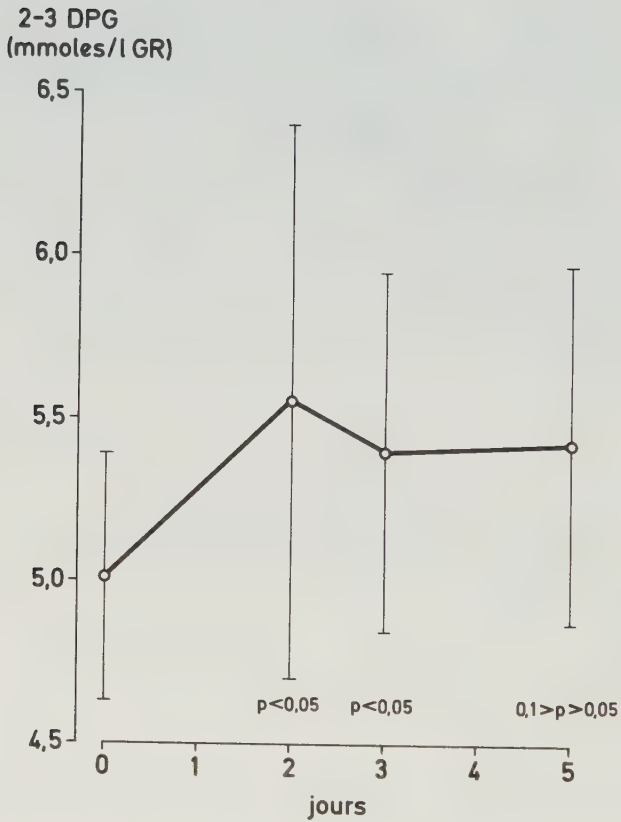


Figure 1

Valeurs moyennes de 2-3 DPG mesurées chez 12 sujets en bonne santé soumis pendant 6 jours à un régime hypocalorique et hypoprotéiné. Ces mesures sont effectuées sur du sang veineux cubital prélevé avant le régime (temps zéro) et respectivement au 3ème, 4ème et 6ème jour de régime.

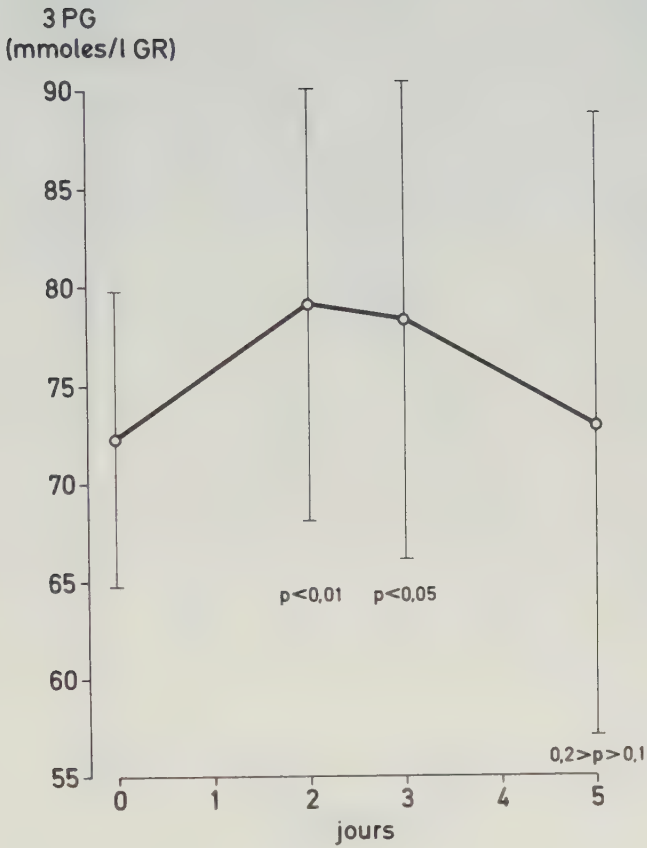


Figure 2

Valeurs moyennes de 3 PG mesurées chez 12 sujets en bonne santé soumis pendant 6 jours à un régime hypocalorique et hypoprotéiné. Ces mesures sont effectuées sur du sang veineux cubital prélevé avant le régime (temps zéro) et respectivement au 3ème, 4ème et 6ème jour de régime.

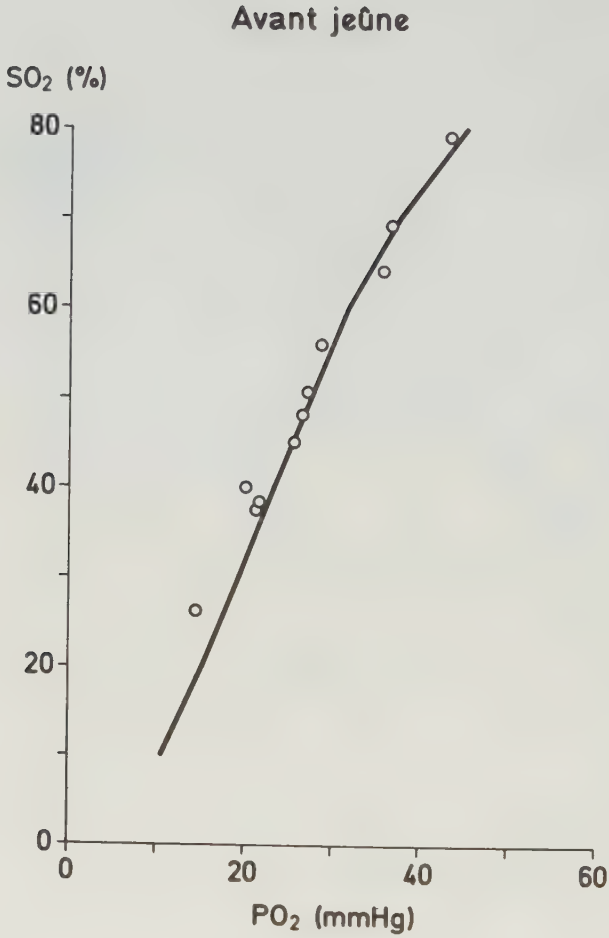


Figure 3

Relation PO₂/SO₂ "in vivo" observée chez 11 sujets en bonne santé, en condition basale, avant la période de jeûne. La courbe indiquée en trait plein est une courbe de dissociation de l'hémoglobine standardisée à PH = 7,40, PCO₂ = 40 mm Hg, 2-3 DPG = 5,0 mmole/L, HbCO = 1% et température = 37°. (4-31)

Après 2 jours de jeûne

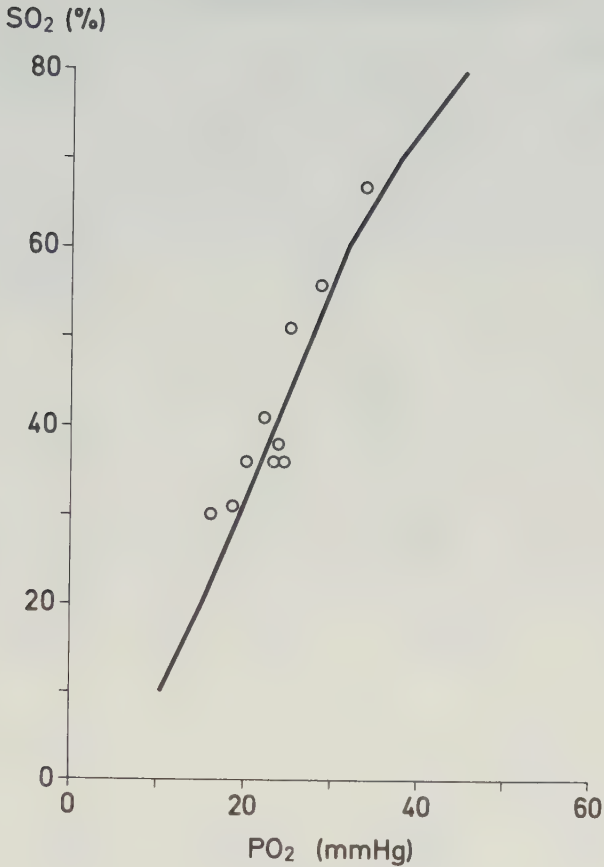


Figure 4

Relation PO₂/SO₂ "in vivo" observée chez 10 sujets en bonne santé au 3ème jour d'une période de régime hypocalorique et hypoprotéiné. La courbe en trait plein est une courbe de dissociation de l'hémoglobine standardisée à PH = 7,40, PCO₂ = 40 mm Hg, 2-3 DPG = 5,0 mmole/L, HbCO = 1% et température = 37°. (4-31)

Après 3 jours de jeûne

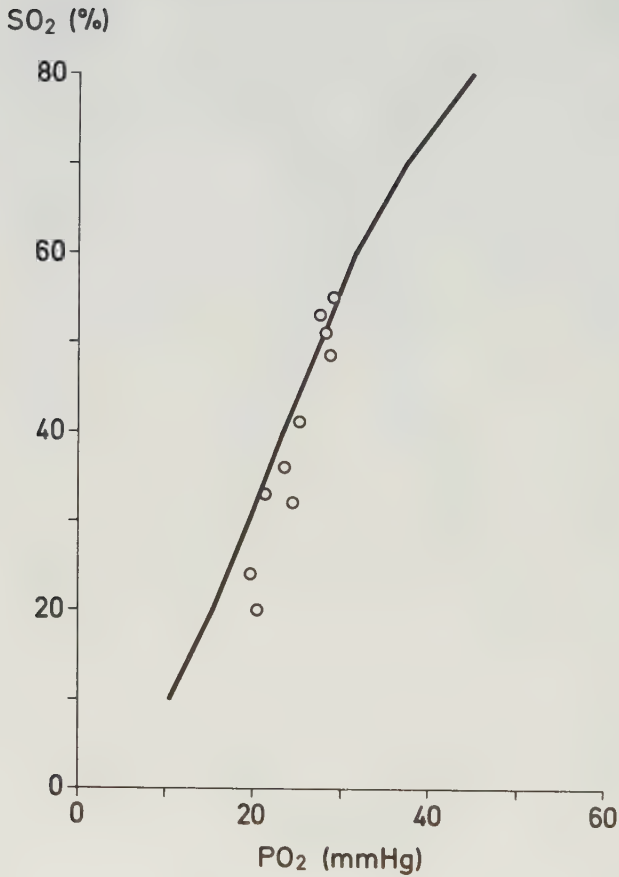


Figure 5

Relation PO_2/SO_2 "in vivo" observée chez 10 sujets en bonne santé au 4ème jour d'une période de régime hypocalorique et hypoprotéiné. La courbe en trait plein est une courbe de dissociation de l'hémoglobine standardisée à $PH = 7,40$, $PCO_2 = 40$ mm Hg, $2-3 DPG = 5,0$ mmole/L, $HbCO = 1\%$ et température = 37° . (4-31)

Après 5 jours de jeûne

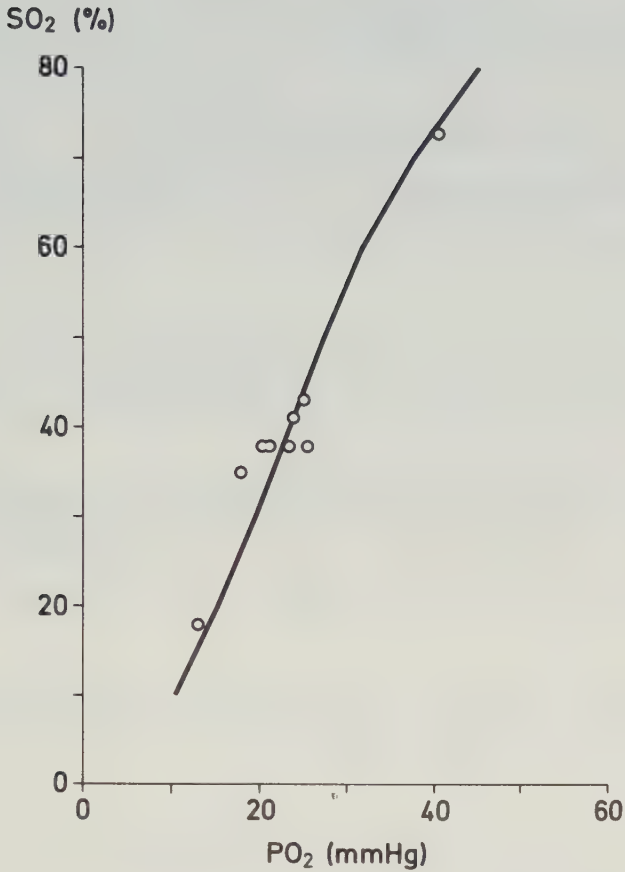


Figure 6

Relation PO₂/SO₂ "in vivo" observée chez 9 sujets en bonne santé au 6ème jour d'une période de régime hypocalorique et hypoprotéiné. La courbe en trait plein est une courbe de dissociation de l'hémoglobine standardisée à PH = 7,40, PCO₂ = 40 mm Hg, 2-3 DPG = 5,0 mmole/L, HbCO = 1% et température = 37°. (4-31)

BIBLIOGRAPHIE

1. APOSTONI A., LOTTO A., STABILINI R., BERNASCONI C., GERLI G., GATTINONI L., JAPICHINO G. and SALVADE P.
Hemoglobin oxygen affinity in patients with low-output heart failure and cardiopenic shock after acute myocardial infarction.
Europ J. of Card. 1975 3/1 53-58.
2. APFELBAUM M., BOUDON P., LACATIS D., NILLUS P.
Effets métaboliques de la diète protidique chez 41 sujets obèses.
La presse médicale 24.10.1970, 78 n^o44, 1917-1920.
3. ARTURSON G., GARBY L., ROBERT M., ZAAR B.
Changes in carbon monoxide content of whole blood during gas equilibration in the radiometer dissociation. Curve analyzer (DCA-1).
Uppsala J. Med. Sci., 1972, 77, 22-24.
4. ARTURSON G., GARBY L., ROBERT M., ZAAR B.
The oxygen dissociation curve of normal human blood with special reference to the influence of physiological effector ligands.
Scand. J. clin. Lab. Invest., 1974, 34, 15-18.
5. ARTURSON G., GARBY L., ROBERT M., ZAAR B.
Determination of oxygen affinity of human blood in vivo and under standard conditions.
Scand. J. clin. Lab. Invest., 1974, 34, 15-18.
6. ARTURSON G., GARBY L., ROBERT M., ZAAR B.
Oxygen affinity of whole blood in vivo and under standard condition in subject with diabet mellitus.
Scand. J. clin. Lab. Invest., 1974, 34, 19-22.
7. ASAKURA T., SATO Y., MINAKAMI S., YOSHIKAMA H.
PH dependency of 2-3 diphosphoglycerate in red blood cells.
Clin. chim. Acta, 14 : 840-41, 1966.

8. ASTRUP P. and RORTH M.
Oxygen affinity and red-cell acide base status eds.
Munksgaard, Copenhagen, 1972, pp. 564-567.
9. BAUER C.H., RATHSCHLAG-SCHAEFER A.M.
The influence of aldosterone and cortisol on oxygen affinity
ans cation concentration of the blood.
Resp. physiol. 5 : 360-370, 1968.
10. BENESCH R., BENESCH R.E.
The effect of organic phosphates from the human erythrocyte on
the allosteric properties of hemoglobin.
Biochem. biophys. Res. Commun., 1967, 26, 162-167.
11. BENESCH R., BENESCH R.E.
Intracellular organic phosphates as regulators of oxygen release
by hemoglobin.
Nature (Lond.), 1970, 221, 618-622.
12. BURSAUX E.
Affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène et tolérance à l'hypoxie.
Le poumon et le coeur, Tome xxx N^O4, 183-186, 1975.
13. CARTIER P., LEROUX J.P.
Annales de biologie clinique xxv, N^O7-9, Juil.sept. 1967.
14. CHANUTIN A., CURNISCH R.R.
Effect of organic and inorganic phosphates on the oxygen
equilibrium of human erythrocytes.
Arch. Biochem. Biophys., 1967, 121, 96-102.
15. EDWARDS M.J., NOVY M.J., WALTERS C.L. METCALFE J.
Improved oxygen release : an adptation of mature red cells to
hypoxia.
J. clin. Invest., 1968, 47, 1851-1857.

16. EDWARDS J.M., CANON B., ALBERTSON J., BIGLEY R.M.
Mean red cell age as a determinant of blood oxygen affinity.
Nature (Lond.), 1971, 230, 583-584.
17. ERICSON A. and DE VERDIER C.H.
A modified method for the determination of 2-3 diphosphoglycerate in erythrocytes.
Scand. J. clin. Lab. Invest. 29, 85-90, 1972.
18. GERLACH E., DUHM J.
2-3 DPG metabolism of red cells : regulation and adaptative changes during hypoxia. In : Oxygen affinity of hemoglobin and red cell acid base status. P. Astrup and Rorth eds. Munksgaard, Copenhagen, 1972, pp. 552-568.
19. LE GROUMELLE C. A., SIMON L., LE LAMER M.A. et DUHAMEL Y.
Etude de la P50 chez les sujets sous O₂ continu et en acidose respiratoire chronique.
Le poumon et le coeur Tome xxx N°4, 187-189, 1975.
20. HJELM M.
The content of 2-3 diphosphoglycerate and some other phospho-compounds in human erythrocyte from healthy adults and subjects with different types of anaemia.
Försvarsmedicin, 1969, 5, 219-226.
21. KOSTUK W.J., SUWA K., BERNSTEIN E.F., SOBEL B.E.
Altered hemoglobin oxygen affinity in patients with acute myocardial infarction.
Am. J. of Card. Vol. 31, N°3, 295-299 March 1973.
22. LENFANT C., TORRANCE J., ENGLISH E., FINCH C.A., REYNAFARJE C., RAMOS J., FAURA J.
Effect of altitude on oxygen binding by hemoglobin and on organic phosphate levels.
J. clin. Invest., 1968, 47, 2652-2663.

23. LICHTMAN M.A., MILLER D.R., COHEN J. and WATERHOUSE C.
Reduced red-cell glycolysis, 2-3 diphosphoglycerate and adenosine triphosphate concentration, and increased hemoglobin-oxygen affinity caused by hypophosphatemia.
Ann. of int. Med. 74, 562-68, 1971.
24. MAGNIN A., BASSAUD J.P., TOUBIN G., MAURAT J.P., BECHTEL P., MAGNIN P.
Etude critique et intérêt du dosage de la P50 dans l'infarctus du myocarde. Comptes rendus des séances de la Société de Biologie.
Extrait du Tome 167 N^o 6-7, p. 948, 1973.
25. METCALFE J., DHINDSA D.S., EDWARDS M.J., and all.
Decreased affinity of blood for oxygen in patients with low-output heart failure.
Circ. Res. 25 : 47, 51, 1969.
26. MONTI M.
Red-cell 2-3 DPG in obese patients.
Acta Med scand. Vol. 195 pp.287-289, 1974.
27. PARKER J.P., BEIRNE G.J. DESAI J.N., RAICH P.C., and SHAHIDI N.T.
Androgen induced increase in red-cell 2-3 DPG.
N.E.J.M. Vol 287. N^o 8, 381 , aug. 24 1972.
28. RAPOPORT S. and LUEBERING J.
The formation of 2-3 diphosphoglycerate in rabbit erythrocytes : the existence of a diphosphoglycerate mutase.
J. Biol. chem. 183, 507, 1950.
29. RAPOPORT S. and LUEBERING J.
Glycerate 2-3 diphosphatase.
J. Biol. chem. 189, 683, 1951.
30. RIEGELS K., BARTELS H.
Physiologische und pathologische funktionsänderungen des Blutgastransportes beim Menschen.
Beitr. Silikose-Forsch, 1963, 5, 367-388.

31. ROBERT M.
Affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène.
Bull. physiopath. resp. 11, 79 - 170, 1975.
32. ROBERT M., ZAAR B.
Methods for determination of whole blood oxygen affinity.
Acta anaesth. scand., 1971 suppl. 65, 17-21.
33. ROTH G., SOMMERKAMP H., DILLERS H.
The influence of base excess and cation concentration in the red cells on the position of the oxygen dissociation curve.
Clin. Sci. 23, 1-4, 1962.
34. ROTH M., BILLE BRAHE N.E.
2-3 DPG in human pregnancy. In : Oxygen affinity of hemoglobin and red cell acid base status. P. Astrup and M. Rorth eds. Munksgaard, Copenhagen, 1972, pp. 692 - 695.
35. ROTH M., NYGAARD S.F.
Phosphate metabolism of the red cell during exposure to high altitude (4500 m).
In : Oxygen affinity of hemoglobin and red cell acid base status. R. Astrup and M. Rorth eds. Munksgaard, Copenhagen, 1972, pp. 600 - 608.
36. ROSE Z.B., LIEBOWITZ J.
Direct determination of 2-3 diphosphoglycerate.
Analyt. Biochem. 35, 177, 1970.
37. SHAPPEL S.D., MURRAY J.A., NASSER M.J., WILLS R.E. TORRANCE J.D., LENFANT C.J.M.
Acute change in hemoglobin affinity for oxygen during angina pectoris.
N.E.J.M. 282, 1219 - 1224, May 28, 1970.
38. SNYDER L.M., REDDY W.J.
Mechanism of action of thyroid hormones on erythrocyte 2-3 diphosphoglycerate acid synthesis.
J. clin. invest., 1970, 49, 1993 - 1998.

39. TORRANCE J.D.

Diphosphoglycerate mutase assay : the effect of pyruvate, lactate deshydrogenase and thyroid hormone on the assay.

Clin. Chem. Acta, 50, 103 - 109, 1974.

40. TORRANCE J.D., JACOBS P., RESTREPO A., ESCHBACH J., LENFANT C., FINCH C.A.

Intraerythrocytic adaptation to anemia.

N.E.J.M., 1970, 283, 165 - 169.

41. VALERI C.R. ZAROULIS C.G., FORTIER N.L.

Peripheral red cells as a fonctionnal biopsy to determine tissue oxygen tension. In : Oxygen affinity and red cell acid base status. P.Astrup and M. Rorth eds. Munksgaard, Copenhagen, 1972, pp. 650 - 675.

42. WEISSWANGE A.F., CUENDET J.S., MARLISS E.B., REYNOLD A.E.

Hormonal and metabolic response to a hypocaloric protein diet on normal wirking subjects.

Communication personnelle.

43. WOODSON R.D., TORRANCE J.D., SHAPPEL S.D., LENFANT C.

The effect to cardiac disease on hemoglobin-oxygen binding.

J. clin. invest., 1970, 49, 1349 - 1356.

1. *...*
2. *...*
3. *...*
4. *...*
5. *...*
6. *...*
7. *...*
8. *...*
9. *...*
10. *...*
11. *...*
12. *...*
13. *...*
14. *...*
15. *...*
16. *...*
17. *...*
18. *...*
19. *...*
20. *...*
21. *...*
22. *...*
23. *...*
24. *...*
25. *...*
26. *...*
27. *...*
28. *...*
29. *...*
30. *...*
31. *...*
32. *...*
33. *...*
34. *...*
35. *...*
36. *...*
37. *...*
38. *...*
39. *...*
40. *...*
41. *...*
42. *...*
43. *...*
44. *...*
45. *...*
46. *...*
47. *...*
48. *...*
49. *...*
50. *...*
51. *...*
52. *...*
53. *...*
54. *...*
55. *...*
56. *...*
57. *...*
58. *...*
59. *...*
60. *...*
61. *...*
62. *...*
63. *...*
64. *...*
65. *...*
66. *...*
67. *...*
68. *...*
69. *...*
70. *...*
71. *...*
72. *...*
73. *...*
74. *...*
75. *...*
76. *...*
77. *...*
78. *...*
79. *...*
80. *...*
81. *...*
82. *...*
83. *...*
84. *...*
85. *...*
86. *...*
87. *...*
88. *...*
89. *...*
90. *...*
91. *...*
92. *...*
93. *...*
94. *...*
95. *...*
96. *...*
97. *...*
98. *...*
99. *...*
100. *...*

